

⑫ 特許公報(B2)

昭63-20234

⑮ Int. Cl.⁴

C 07 D 401/12
// A 61 K 31/44

識別記号

2 5 7
A B F

庁内整理番号

6761-4C

②④公告 昭和63年(1988)4月26日

発明の数 1 (全22頁)

⑬発明の名称 新規ピリジンカルボキサミド誘導体

⑰特 願 昭54-83025

⑱公 開 昭56-7782

⑲出 願 昭54(1979)6月29日

⑳昭56(1981)1月27日

⑳発 明 者 本 間 靖 埼玉県上尾市大字小敷谷845番地の1 西上尾第1団地3-20-501

㉑発 明 者 武 田 幹 男 埼玉県浦和市塚本323-70

㉒発 明 者 黒 葛 原 啓 埼玉県上尾市富士見2-13-15

㉓出 願 人 田 辺 製 薬 株 式 会 社 大阪府大阪市東区道修町3丁目21番地

㉔代 理 人 弁 理 士 中 嶋 正 二

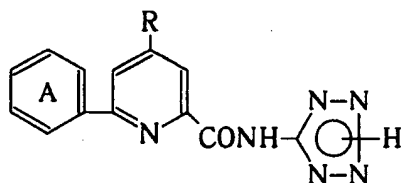
審 査 官 石 田 吉 信

1

2

㉕特許請求の範囲

1 一般式



(但し、Rは水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基又ジ低級アルキルアミノ基を表し、環Aはフェニル基、又はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基及び水酸基から選ばれる置換基を1~3個有するフェニル基を表す。)

で示されるN-(5-テトラゾリル)-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド類化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

2 Rが水素原子、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3 Rが水素原子、クロル原子、又は炭素数1~4個の低級アルコキシ基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

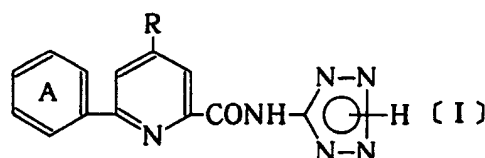
4 環Aがフェニル基、又はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる置換基1~3個を有するフェニル基である特許請求

の範囲第1項、第2項又は第3項記載の化合物。

発明の詳細な説明

本発明は新規ピリジンカルボキサミド誘導体に関し、更に詳しくは一般式

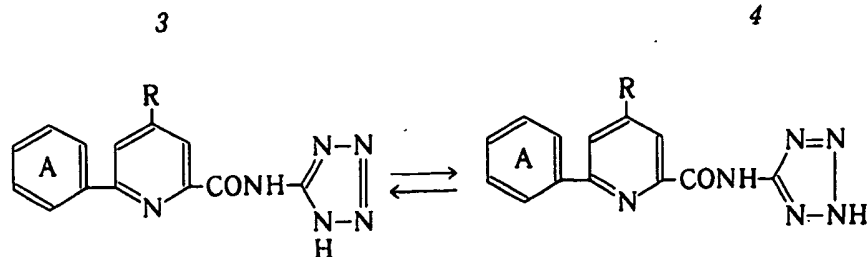
5



(但し、Rは水素、ハロゲン、低級アルコキシ基、水酸基又はジ低級アルキルアミノ基を表わし、環Aはフェニル基、又はハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基及び水酸基から選ばれる置換基を1~3個有するフェニル基を表わす。)

で示されるN-(5-テトラゾリル)-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド類化合物に関する。

本発明の範囲には、上記ピリジンカルボキサミド誘導体(I)の薬理的に許容しうる塩も含まれる。また、本発明の化合物(I)は下式で示される如く、テトラゾール環の1位異性体構造と2位異性体構造をとることができ、これら異性体は相互に変異するので、本発明の範囲にはこれら両異性体が含まれる。



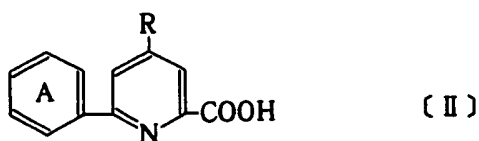
(但し、記号は前記と同一意味を有する。)

本発明の化合物〔I〕は新規化合物であり、優れた抗アレルギー作用を有する有用な医薬化合物である。とくに本発明の化合物〔I〕は経口投与でも優れた抗アレルギー作用を有している点に特徴を有している。尚、本発明の化合物〔I〕のうち一部の化合物、例えばN-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(2-メチルフエニル)-2-ピリジンカルボキサミド及び4-クロロ-6-(3-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボキサミドなどは抗アレルギー作用のほかに利尿作用も兼ねそなえている。

上記一般式〔I〕において、記号Rの例としては、水素、ハロゲン、炭素数1~4個の低級アルコキシ基、水酸基、或いは炭素数1~4個の低級アルキル基2個で置換されたアミノ基が挙げられ、更に記号Rの好適例としては、水素、クロル、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、水酸基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基などが挙げられる。一方、環Aの例としては、フェニル基；或いはハロゲン、炭素数1~4個の低級アルキル基、炭素数1~4個の低級アルコキシ基、ニトロ基及び水酸基から選ばれる置換基を1~3個有するフェニル基が挙げられ、更に環Aの好適例としては、フェニル基；2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基の如きクロロフェニル基；2-メチルフエニル基、4-メチルフエニル基、4-エチルフエニル基、4-n-プロピルフエニル基、4-イソプロピルフエニル基、4-n-ブチルフエニル基、4-t-ブチルフエニル基の如き低級アルキルフェニル基；3, 4-ジメチルフエニル基の如きジ低級アルキルフェニル基；2-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、2-n-プロポキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基の如き低級アルコキシフェニル基；3, 4-ジメトキシフェニル基の如きジ低級アルコキシフェニル基；3, 4, 5-トリメトキシ

シフェニル基の如きトリ低級アルコキシフェニル基、4-ニトロフェニル基の如きニトロフェニル基；3-ヒドロキシフェニル基の如きヒドロキシフェニル基などが挙げられる。

本発明によれば、目的化合物〔I〕は一般式



(但し、R及び環Aは前記と同一意味を有する。)

で示される6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸類化合物又はそのカルボキシル基における反応性誘導体を5-アミノテトラゾールと縮合反応させることにより製造することができる。

本発明の縮合反応は、ペプチド化学において酸アミド結合を形成させるために採用されている常法に従って実施することができる。例えば、原料化合物として遊離カルボン酸〔II〕を用いる場合は、適当な溶媒中縮合剤の存在下に容易に実施することができる。縮合剤としては、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾールなどが好適に挙げられる。反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド或いはこれらの混合物などが好適に挙げられる。本反応は-10~100℃で実施するのが好ましい。

また、原料化合物として化合物〔III〕の反応性誘導体を用いる場合には、酸ハライド法、混合酸無水物法などによつて実施でき、とりわけ酸ハライド法が好適である。例えば、酸ハライド法による場合は、適当な溶媒中酸受容体の存在下に化合物〔II〕に対応する酸ハライドと5-アミノテトラゾールとを反応させることにより実施される。酸受容体としては、例えばトリエチルアミン、ピリジンの如き有機塩基、或いは炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムの如きアルカリ金属炭酸塩が

好適に挙げられる。反応溶媒としては、例えばジメチルホルムアミ、ジオキサンなどが挙げられるが、酸受容体として前記有機塩基を過剰に用いる場合には、該有機塩基が溶媒としても役立つため他の溶媒の使用は必ずしも必要でない。本反応は20~120℃程度で行うのが好ましい。尚、上記反応に用いられる化合物〔Ⅱ〕に対応する酸ハライド（例えば酸クロリド）は、遊離カルボン酸〔Ⅱ〕をハロゲン化剤で処理することにより得られる。ハロゲン化剤としては、例えばチオニルクロリド、オキシ塩化リン、五塩化リンなどが挙げられる。本ハロゲン化反応は適当な溶媒中0℃乃至ハロゲン化剤の還流温度にて実施するのが好ましい。反応溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、ピリジンなどが挙げられるが、ハロゲン化剤を過剰に用いる場合には、該ハロゲン化剤が溶媒としても役立つため他の溶媒を使用することは必ずしも必要でない。尚、上記ハロゲン化反応において、化合物〔Ⅱ〕として置換基Rが水酸基である化合物を使用する場合、該反応を高温で実施すると水酸基のハロゲン化を伴い、置換基Rがハロゲンである化合物〔Ⅱ〕の酸ハライドが得られる。従つて、化合物〔Ⅱ〕の水酸基をハロゲン化することなく対応する酸ハライドを製する場合に

は、氷冷下乃至室温下で実施する必要がある。また、本発明の縮合反応を混酸無水物法で実施する場合は、化合物〔Ⅱ〕を例えばクロルギ酸エチル、クロルギ酸イソブチルなどと反応させて得られる化合物〔Ⅱ〕の混酸無水物を5-アミノテトラゾールと反応させることにより実施される。本縮合反応は適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド或いはこれらの混合物）中-30~20℃で行うのが好ましい。本発明の縮合反応によつて得られる化合物〔Ⅰ〕は、必要により該化合物〔Ⅰ〕の置換基Rを前記の定義の範囲内で他の置換基に変えることができる。

例えば、化合物〔Ⅰ〕の置換基Rがハロゲンである場合には、該化合物を接触還元することにより、置換基Rが水素である化合物〔Ⅰ〕を製することができる。また、置換基Rがハロゲンである化合物〔Ⅰ〕をアルカリ金属低級アルコキシド（例えばソジウムメトキシド、ソジウムエトキシド）或いはジ低級アルキルアミン（例えばジメチ

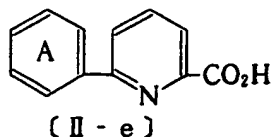
ルアミン、ジエチルアミン）と反応させることにより、置換基Rが低級アルコキシ基又はジ低級アルキルアミノ基である化合物〔Ⅰ〕を製することができる。更に、置換基Rが水酸基である化合物〔Ⅰ〕をハロゲン化剤（例えばチオニルクロリド）と反応させるか、或いは酸受容体（例えば炭酸カリウム）の存在下に低級アルキルハライドと反応させることにより、置換基Rがハロゲン又は低級アルコキシ基である化合物〔Ⅰ〕が得られる。

前記の如き本発明方法により得られる化合物〔Ⅰ〕は、医薬として用いる場合、遊離の形でも或いは薬理的に許容しうる塩としても使用することができる。薬理的に許容しうる塩としては、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩）、有機アミン塩（例えばトリエタノールアミン塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン塩）、塩基性アミノ酸塩（例えばリジン塩）などが挙げられる。これら塩は遊離の化合物〔Ⅰ〕に水酸化アルカリ金属（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム）、アルカリ金属炭酸塩（例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム）、有機アミン（例えばトリエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン）、塩基性アミノ酸（例えばリジン）などを作用させることにより容易に製することができる。本発明の化合物〔Ⅰ〕又はその塩を医薬として用いる場合、経口的にも非経口的にも投与でき、更に適当な医薬担体と混合して用いることもできる。医薬担体としては、例えばアラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン、乳糖、砂糖、リン酸カリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、馬鈴薯でん粉などが挙げられる。投与剤型としては、錠剤、丸剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤の如き固型剤であつてもよく、また溶液、懸濁液の如き液剤であつてもよい。更に非経口的に投与する場合には、注射剤として用いることもできる。

尚、本発明の原料化合物〔Ⅱ〕はJ.Chem.Soc., 3663(1956)に記載の方法に準じて合成される6-フエニル-4H-ピラン-4-オン-2-カルボン酸アルキルエステル類化合物〔Ⅲ〕より下記反応式で示される方法により製造することができる。

8





(上記式中、R¹, R², R³及びR⁴は低級アルキル基を表わし、Xはハロゲンを表わす。)

実施例 1

4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸0.5gのピリジン12ml溶液に、氷冷下チオニルクロリド1.5gを加えて室温で30分かく伴する。次いでこれに5-アミノテトラゾール1gのピリジン5ml溶液を加え、室温で30分、50~60°Cで2時間かく伴する。反応後、ピリジンを減圧留去し、残渣に水を加え、10%塩酸で酸性とする。析出結晶をろ取し、水洗、乾燥することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド0.5gが得られる。収率70% 本品をジメチルホルムアミド・水混液より再結晶するとM.P.280~281°C (分解)を示す。

元素分析値 C₁₃H₁₀O₂N₆

計算値 C, 55.31; H, 3.57; N, 29.78

実験値 C, 55.25; H, 3.69; N, 29.42

実施例 2

4-ヒドロキシ-6-(4-クロロフェニル)-2-ピリジンカルボン酸2.49g、チオニルクロリド6.0g及び5-アミノテトラゾール4.25gを用い、実施例1と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-ヒドロキシ-6-(4-クロロフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド1.43gが得られる。

M.P.283~284°C (分解) (ジメチルホルムアミド・水混液より再結晶)

元素分析値 C₁₃H₈O₂ClN₆

計算値 C, 49.30; H, 2.86; N, 26.54; Cl, 11.20

実験値 C, 49.82; H, 3.09; N, 26.01; Cl, 11.86

実施例 3

4-ヒドロキシ-6-(2-n-プロポキシフェニル)-2-ピリジンカルボン酸2.73g、チオニルクロリド2.9ml及び5-アミノテトラゾール3.41gを用い、実施例1と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-ヒドロキシ-6-(2-n-プロポキシフェニル)-2-

ピリジンカルボキサミド2.55gを得る。

M.P.248~249°C (分解) (エタノールより再結晶)

元素分析値 C₁₆H₁₆O₃N₆

計算値 C, 56.46; H, 4.74; N, 24.70

実験値 C, 56.16; H, 4.84; N, 24.58

実施例 4

4-ヒドロキシ-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-ピリジンカルボン酸2.5g、チオニルクロリド5.4g及び5-アミノテトラゾール3.85gを用い、実施例1と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-ヒドロキシ-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド1.31gを得る。

M.P.245~247°C (分解) (エタノールより再結晶)

元素分析値 C₁₈H₁₆O₄N₆ · H₂O

計算値 C, 50.00; H, 4.48; N, 23.23

実験値 C, 49.68; H, 4.29; N, 23.48

25 実施例 5

6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸1.5g及びチオニルクロリド15mlの混合物を2時間加熱還流する。反応終了後、チオニルクロリドを減圧留去し、残渣の6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸クロリドをジメチルホルムアミド20mlに溶解する。この溶液に5-アミノテトラゾール0.9g、トリエチルアミン5g及びジメチルホルムアミド8mlの混合物を加え、80~90°Cで1.5時間加熱かく拌する。反応終了後、ジメチルホルムアミドを減圧留去し、残渣に水を加え、次いで10%塩酸でpH 2~3とする。析出結晶をろ取し、水洗、乾燥後、エタノールで洗浄することにより、M.P.278~280°C (分解)のN-(5-テトラゾリル)-6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド1.38gが得られる。

元素分析値 C₁₄H₁₂O N₆

計算値 C, 59.99; H, 4.32; N, 29.99

実験値 C, 59.81; H, 4.48; N, 29.90

実施例 6

6—(2—メトキシフェニル)—2—ピリジンカルボン酸2.83g、チオニルクロリド30ml及び5—アミノテトラゾール1.38gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N—(5—テトラゾリル)—6—(2—メトキシフェニル)—2—ピリジンカルボキサミド2.16gを得る。

M.P.246~247°C (分解) (ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶)

元素分析値 $C_{14}H_{12}O_2N_6$

計算値 C, 56.75; H, 4.08; N, 28.37

実験値 C, 56.39; H, 4.47; N, 28.03

実施例 7

6—(4—メトキシフェニル)—2—ピリジンカルボン酸1.2g、チオニルクロリド12ml及び5—アミノテトラゾール0.57gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N—(5—テトラゾリル)—6—(4—メトキシフェニル)—2—ピリジンカルボキサミド1.26gを得る。

M.P.268~271°C (分解) (エタノールで洗浄)

元素分析値 $C_{14}H_{12}O_2N_6$

計算値 C, 56.75; H, 4.08; N, 28.37

実験値 C, 56.42; H, 4.24; N, 28.47

実施例 8

4—メトキシ—6—フェニル—2—ピリジンカルボン酸9.38g、チオニルクロリド50ml及び5—アミノテトラゾール3.9gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N—(5—テトラゾリル)—4—メトキシ—6—フェニル—2—ピリジンカルボキサミド5.92gを得る。

M.P.265~268°C (分解) (ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶)

元素分析値 $C_{14}H_{12}O_2N_6$

計算値 C, 56.75; H, 4.08; N, 28.37

実験値 C, 56.39; H, 4.20; N, 28.26

実施例 9

4—メトキシ—6—(2—クロロフェニル)—2—ピリジンカルボン酸0.8g、チオニルクロリド10ml及び5—アミノテトラゾール0.51gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N—(5—テトラゾリル)—4—メトキシ—6—(2—クロロフェニル)—2—ピリジンカルボキサミド0.64gが得られる。

M.P.251~254°C (分解) (ジメチルホルムアミ

ド・エタノール・水混液より再結晶)

元素分析値 $C_{14}H_{11}O_2N_6Cl$

計算値 C, 50.84; H, 3.35; N, 25.41; Cl, 10.72

実験値 C, 50.75; H, 3.70; N, 25.56; Cl, 11.04

5 実施例 10

4—メトキシ—6—(3—クロロフェニル)—2—ピリジンカルボン酸1.81g、チオニルクロリド15ml及び5—アミノテトラゾール0.85gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N—(5—テトラゾリル)—4—メトキシ—6—(3—クロロフェニル)—2—ピリジンカルボキサミド1.53gを得る。

M.P.253~255°C (分解) (エタノールで洗浄)

元素分析値 $C_{14}H_{11}O_2N_6Cl$

15 計算値 C, 50.84; H, 3.35; N, 25.41; Cl, 10.72

実験値 C, 51.06; H, 3.42; N, 25.42; Cl, 10.77

実施例 11

4—メトキシ—6—(4—クロロフェニル)—2—ピリジンカルボン酸2.70g、チオニルクロリド25ml及び5—アミノテトラゾール1.35gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N—(5—テトラゾリル)—4—メトキシ—6—(4—クロロフェニル)—2—ピリジンカルボキサミド1.94gが得られる。

20 M.P.269~270°C (分解) (ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶)

元素分析値 $C_{14}H_{11}O_2N_6Cl$

計算値 C, 50.84; H, 3.35; N, 25.41; Cl, 10.72

実験値 C, 50.92; H, 3.32; N, 25.68; Cl, 10.52

30 実施例 12

4—メトキシ—6—(4—メチルフェニル)—2—ピリジンカルボン酸1.45g、チオニルクロリド15ml及び5—アミノテトラゾール0.73gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N—(5—テトラゾリル)—4—メトキシ—6—(4—メチルフェニル)—2—ピリジンカルボキサミド1.21gが得られる。

M.P.269~273°C (分解) (エタノールで洗浄)

元素分析値 $C_{15}H_{14}O_2N_6$

40 計算値 C, 58.05; H, 4.55; N, 27.09

実験値 C, 57.95; H, 4.65; N, 27.24

実施例 13

4—メトキシ—6—(2—メトキシフェニル)—2—ピリジンカルボン酸4.73g、チオニルクロ

13

リド40ml及び5-アミノテトラゾール1.94gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-6-(2-メトキシフェニル)-2-ビリジンカルボキサミド1.62gが得られる。

M.P.237~238°C (分解) (エタノールより再結晶)

元素分析値 $C_{15}H_{14}O_3N_6$

計算値 C, 55.21; H, 4.32; N, 25.76

実験値 C, 54.96; H, 4.28; N, 26.02

実施例 14

4-メトキシ-6-(2-n-プロポキシフェニル)-2-ビリジンカルボン酸3.3g、チオニルクロリド40ml及び5-アミノテトラゾール1.71gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-6-(2-n-プロポキシフェニル)-2-ビリジンカルボキサミド1.6gを得る。

M.P.205~212°C (分解) (エタノールより再結晶)

元素分析値 $C_{17}H_{18}O_3N_6 \cdot H_2O$

計算値 C, 54.83; H, 5.41; N, 22.57

実験値 C, 54.15; H, 4.87; N, 22.36

実施例 15

4-メトキシ-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-ビリジンカルボン酸2.45g、チオニルクロリド30ml及び5-アミノテトラゾール1.1gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-ビリジンカルボキサミド1.78gが得られる。

M.P.246~247°C (分解) (ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶)

元素分析値 $C_{18}H_{18}O_4N_6 \cdot 1/2HCON(CH_3)_2$

計算値 C, 53.50; H, 5.00; N, 23.18

実験値 C, 53.29; H, 4.49; N, 23.38

実施例 16

4-メトキシ-6-(4-ニトロフェニル)-2-ビリジンカルボン酸2.54g、チオニルクロリド30ml及び5-アミノテトラゾール1.2gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-6-(4-ニトロフェニル)-2-ビリジンカルボキサミド2.08gが得られる。

14

M.P.279~281°C (分解) (ジメチルホルムアミドより再結晶)

元素分析値 $C_{14}H_{11}O_4N_7$

計算値 C, 49.27; H, 3.25; N, 28.73

5 実験値 C, 49.80; H, 3.49; N, 28.31

実施例 17

4-エトキシ-6-フェニル-2-ビリジンカルボン酸2.45g、チオニルクロリド30ml及び5-アミノテトラゾール1.12gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-エトキシ-6-フェニル-2-ビリジンカルボキサミド1.45gが得られる。

M.P.262~263°C (分解) (ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶)

15 元素分析値 $C_{18}H_{14}O_2N_6$

計算値 C, 58.05; H, 4.55; N, 27.09

実験値 C, 58.51; H, 4.72; N, 26.71

実施例 18

4-エトキシ-6-(4-メチルフェニル)-2-ビリジンカルボン酸0.57g、チオニルクロリド10ml及び5-アミノテトラゾール0.22gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-エトキシ-6-(4-メチルフェニル)-2-ビリジンカルボキサミド0.36gが得られる。

M.P.263~366°C (分解) (ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶)

元素分析値 $C_{18}H_{18}O_2N_6$

計算値 C, 59.25; H, 4.97; N, 25.91

30 実験値 C, 59.40; H, 4.98; N, 25.99

実施例 19

4-n-プロポキシ-6-フェニル-2-ビリジンカルボン酸1.95g、チオニルクロリド20ml及び5-アミノテトラゾール0.84gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-n-プロポキシ-6-フェニル-2-ビリジンカルボキサミド0.4gが得られる。

M.P.234~236°C (分解) (エタノールより再結晶)

40 元素分析値 $C_{18}H_{18}O_2N_6$

計算値 C, 59.25; H, 4.97; N, 25.91

実験値 C, 58.78; H, 4.87; N, 26.41

実施例 20

4-ジメチルアミノ-6-フェニル-2-ビリ

15

ジンカルボン酸塩酸塩0.89g、チオニルクロリド15ml及び5-アミノテトラゾール0.41gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-ジメチルアミノ-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド0.36gが得られる。

M.P.275~276°C (分解) (ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶)

元素分析値 $C_{15}H_{15}O N_7$

計算値 C, 58.24; H, 4.89; N, 31.70

実験値 C, 58.11; H, 5.00; N, 31.55

実施例 21

4-ジェチルアミノ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸塩酸塩5gチオニルクロリド30ml及び5-アミノテトラゾール1.79gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-ジェチルアミノ-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド0.57gが得られる。

M.P.252~253°C (分解) (ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶)

元素分析値 $C_{17}H_{19}O N_7$

計算値 C, 60.52; H, 5.68; N, 29.07

実験値 C, 60.26; H, 5.64; N, 28.98

実施例 22

4-メトキシ-6-(4-エチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸2.38g、チオニルクロリド20ml及び5-アミノテトラゾール0.87gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-6-(4-エチルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド1.56gが得られる。

M.P.254~256°C (分解) (ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶)

元素分析値 $C_{18}H_{18}O_2 N_6$

計算値 C, 59.25; H, 4.97; N, 25.91

実験値 C, 59.54; H, 4.93; N, 26.31

実施例 23

6-(4-エチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸2.5g、チオニルクロリド20ml及び5-アミノテトラゾール1.03gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-6-(4-エチルフェニル)-2-ピリジンカルドサミド1.68gが得られる。

16

M.P.272~278°C (分解) (ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶)

元素分析値 $C_{15}H_{14}O N_6$

計算値 C, 61.21; H, 4.79; N, 28.56

実験値 C, 60.90; H, 4.79; N, 29.60

実施例 24

4-クロロ-6-(4-n-プロピルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸1.55g、チオニルクロリド20ml及び5-アミノテトラゾール0.56gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(4-n-プロピルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド1.54gが得られる。

M.P.251~253°C (分解) (エタノールで洗浄)

元素分析値 $C_{16}H_{15}O N_6 Cl$

計算値 C, 56.05; H, 4.42; N, 24.52

実験値 C, 55.94; H, 4.43; N, 24.28

実施例 25

4-メトキシ-6-(4-n-プロピルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸1.88g、チオニルクロリド20ml及び5-アミノテトラゾール0.69gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-6-(4-n-プロピルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド1.33gが得られる。

M.P.251~252°C (分解) (ジメチルホルムアミドより再結晶)

元素分析値 $C_{17}H_{18}O_2 N_6$

計算値 C, 60.34; H, 5.36; N, 24.84

実験値 C, 60.45; H, 5.27; N, 24.84

実施例 26

4-クロロ-6-(イソプロピルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸3.65g、チオニルクロリド15ml及び5-アミノテトラゾール1.32gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(4-イソプロピルフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド2.99gが得られる。

M.P.249~252°C (分解) (ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶)

元素分析値 $C_{18}H_{18}O N_6 Cl$

計算値 C, 56.05; H, 4.42; N, 24.52

実験値 C, 56.15; H, 4.78; N, 24.54

実施例 27

4-メトキシ-6-(4-n-ブチルフェニル)-2-ビリジンカルボン酸1.91g、チオニルクロリド15ml及び5-アミノテトラゾール0.63gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-6-(4-n-ブチルフェニル)-2-ビリジンカルボキサミド1.36gが得られる。

M.P.233~238°C (分解) (ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶)

元素分析値 $C_{18}H_{20}N_6O_2$

計算値 C, 61.35; H, 5.72; N, 23.85

実験値 C, 61.44; H, 5.79; N, 23.67

実施例 28

4-クロロ-6-(4-n-ブチルフェニル)-2-ビリジンカルボン酸2.2g、チオニルクロリド30ml及び5-アミノテトラゾール0.76gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(4-n-ブチルフェニル)-2-ビリジンカルボキサミド1.06gが得られる。

210°Cで湿潤し、225~227°Cで分解 (ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶)

元素分析値 $C_{17}H_{17}O N_6Cl$

計算値 C, 57.22; H, 4.80; N, 23.56; Cl, 9.94

実験値 C, 57.48; H, 5.02; N, 23.65; Cl, 8.64

実施例 29

4-メトキシ-6-(4-t-ブチルフェニル)-2-ビリジンカルボン酸3.9g、チオニルクロリド20ml及び5-アミノテトラゾール1.75gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-6-(4-t-ブチルフェニル)-2-ビリジンカルボキサミド3.25gが得られる。

M.P.257~259°C (分解) (ジメチルホルムアミド・水混液より再結晶)

元素分析値 $C_{18}H_{20}O_2N_6$

計算値 C, 61.35; H, 5.72; N, 23.85

実験値 C, 61.64; H, 5.85; N, 23.41

実施例 30

4-クロロ-6-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-ビリジンカルボン酸2.3g、チオニルクロリド15ml及び5-アミノテトラゾール1.12gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-

(3, 4-ジメチルフェニル)-2-ビリジンカルボキサミド1.0gが得られる。

240°Cより赤変し、252~255°Cで分解 (ジメチルホルムアミド・水混液より再結晶)

5 元素分析値 $C_{18}H_{18}O N_6Cl$

計算値 C, 54.80; H, 3.98; N, 25.57; Cl, 10.79

実験値 C, 55.00; H, 4.02; N, 25.87; Cl, 10.74

実施例 31

4-メトキシ-6-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-ビリジンカルボン酸1.51g、チオニルクロリド15ml及び5-アミノテトラゾール0.75gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-6-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-ビリジンカルボキサミド1.11gが得られる。

M.P.242~245°C (分解) (ジメチルホルムアミド・水混液より再結晶)

元素分析値 $C_{18}H_{18}O_2N_6$

計算値 C, 59.25; H, 4.97; N, 25.91

20 実験値 C, 58.73; H, 5.22; N, 25.43

実施例 32

6-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-ビリジンカルボン酸1.7g、チオニルクロリド15ml及び5-アミノテトラゾール0.96gを用い、実施例5と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-6-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-ビリジンカルボキサミド1.36gが得られる。

M.P.268~270°C (分解) (ジメチルホルムアミド・水混液より再結晶)

元素分析値 $C_{18}H_{18}O N_6$

計算値 C, 61.21; H, 4.79; N, 28.56

実験値 C, 61.20; H, 4.80; N, 28.58

実施例 33

35 6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ビリジンカルボン酸2.75g、ジメチルホルムアミド13ml及びテトラヒドロフラン50mlの混液にN, N'-カルボニルジイミダゾール1.62gを加え、室温で10時間かく拌する。次いで5-アミノテトラゾール0.86gを加え、混合物を80°Cに2時間加熱する。反応後、溶媒を減圧留去して約10mlに濃縮し、酢酸エチル100mlを加え、析出する結晶をろ取する。これをジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶することにより、M.

P.260~264°C (分解) (約250°Cで湿潤) のN-(5-テトラゾリル)-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ビリジンカルボキサミド2.15gが得られる。収率63.5%

元素分析値 $C_{16}H_{16}O_4N_8$

計算値 C, 53.93; H, 4.53; N, 23.59

実験値 C, 53.86; H, 4.79; N, 23.53

実施例 34

4-メトキシ-6-(4-イソプロピルフェニル)-2-ビリジンカルボン酸1.57g、N, N'-カルボニルジイミダゾール0.95g及び5-アミノテトラゾール0.544gを用い、実施例33と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-6-(4-イソプロピルフェニル)-2-ビリジンカルボキサミド1.14gが得られる。

M.P.235~236°C (分解) (エタノールで洗浄)

元素分析値 $C_{17}H_{18}O_2N_8$

計算値 C, 60.34; H, 5.36; N, 24.84

実験値 C, 60.38; H, 5.57; N, 24.64

実施例 35

4-メトキシ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ビリジンカルボン酸2.2g、N, N'-カルボニルイミダゾール1.16g及び5-アミノテトラゾール0.645gを用い、実施例33と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ビリジンカルボキサミド1.53gが得られる。

M.P.244~245°C (分解) (メタノールより再結晶)

元素分析値 $C_{17}H_{18}O_5N_8$

計算値 C, 52.85; H, 4.70; N, 21.75

実験値 C, 52.82; H, 4.94; N, 21.81

実施例 36

4-クロロ-6-(4-エチルフェニル)-2-ビリジンカルボン酸2.34g、N, N'-カルボニルイミダゾール1.52g及び5-アミノテトラゾール0.84gを用い、実施例33と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(4-エチルフェニル)-2-ビリジンカルボキサミド1.76gが得られる。

M.P.261~264°C (分解) (ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶)

元素分析値 $C_{18}H_{18}O N_6Cl$

計算値 C, 54.80; H, 3.99; N, 25.57; Cl, 10.79

実験値 C, 54.99; H, 4.08; N, 25.87; Cl, 10.49

実施例 37

5 4-クロロ-6-(4-メチルフェニル)-2-ビリジンカルボン酸メチルエステル2gを5%水酸化カリウム・メタノール溶液40mlに加え、水浴上加温して溶解させる。この溶液を室温で30分かく拌する。次いでメタノールを留去し、残査に水を加え、10%塩酸で酸性とし、クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後、溶媒を留去する。残査の4-クロロ-6-(4-メチルフェニル)-2-ビリジンカルボン酸にチオニルクロリド30mlを加え、1時間加熱還流する。反応後、チオニルクロリドを留去する。残査の4-クロロ-6-(4-メチルフェニル)-2-ビリジンカルボン酸クロリドをジメチルホルムアミド20mlに溶解し、これに5-アミノテトラゾール0.78g、トリエチルアミン3g及びジメチルホルムアミド10mlの混合物を加え、70~80°Cで2時間かく拌する。反応終了後、溶媒を留去し、残査に水を加え、10%塩酸でpH1~2とし、析出結晶をろ取する。この結晶を水洗、乾燥後、ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶することにより、MP259~262°C (分解) のN-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(4-メチルフェニル)-2-ビリジンカルボキサミド1.71gが得られる。収率71%

元素分析値 $C_{14}H_{11}ON_6Cl$

計算値 C, 53.42; H, 3.52; N, 26.70; Cl, 11.27

実験値 C, 53.43; H, 3.53; N, 26.87; Cl, 10.92

実施例 38

4-クロロ-6-フェニル-2-ビリジンカルボン酸メチルエステル6g、5%水酸化カリウム・メタノール溶液100ml、チオニルクロリド35ml及び5-アミノテトラゾール2.7gを用い、実施例37と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-フェニル-2-ビリジンカルボキサミド6.04gが得られる。

40 M.P.261~267°C (分解) (ジメチルホルムアミド・水混液より再結晶)

元素分析値 $C_{15}H_9O N_6Cl$

計算値 C, 51.92; H, 3.02; N, 27.95; Cl, 11.79

実験値 C, 52.06; H, 3.33; N, 27.62; Cl, 11.46

実施例 39

4-クロロ-6-(4-クロロフェニル)-2-
 -ピリジンカルボン酸メチルエステル1.5g、5
 %水酸化カリウム・メタノール溶液20ml、チオ
 ニルクロリド12ml及び5-アミノテトラゾール0.67
 gを用い、実施例37と同様に処理することによ
 り、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6
 -(4-クロロフェニル)-2-ピリジンカルボ
 キサミド1.31gが得られる。

M.P.280~281°C (分解) (ジメチルホルムアミ
 ド・エタノール混液より再結晶)

元素分析値 $C_{11}H_8ON_6Cl_2$

計算値 C, 46.58; H, 2.41; N, 25.08; Cl, 21.16

実験値 C, 46.78; H, 2.67; N, 25.87; Cl, 21.14

実施例 40

4-クロロ-6-(2-メチルフェニル)-2-
 -ピリジンカルボン酸メチルエステル3.22g、5
 %水酸化カリウム・メタノール溶液86ml、チオ
 ニルクロリド20ml及び5-アミノテトラゾール1.7
 gを用い、実施例37と同様に処理することによ
 り、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6
 -(2-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボ
 キサミド2.7gが得られる。

M.P.160~170°C (分解) (エタノールで洗浄)

元素分析値 $C_{14}H_{11}ON_6Cl$

計算値 C, 53.43; H, 3.52; N, 26.70; Cl, 11.27

実験値 C, 53.97; H, 3.74; N, 26.10; Cl, 11.38

実施例 41

4-クロロ-6-(3-メトキシフェニル)-2-
 -ピリジンカルボン酸メチルエステル2.31g、5
 %水酸化カリウム・エタノール溶液100ml、チ
 オニルクロリド15ml及び5-アミノテトラゾール
 1.28gを用い、実施例37と同様に処理すること
 により、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-
 6-(3-メトキシフェニル)-2-ピリジンカ
 ルボキサミド1.99gが得られる。

M.P.255~263°C (分解) (ジメチルホルムアミ
 ド・エタノール・水混液より再結晶)

元素分析値 $C_{14}H_{11}O_2N_6Cl$

計算値 C, 50.84; H, 3.35; N, 25.41; Cl, 10.72

実験値 C, 50.78; H, 3.49; N, 25.33; Cl, 10.52

実施例 42

4-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-2-
 -ピリジンカルボン酸メチルエステル1.5g、

5%水酸化カリウム・メタノール溶液20ml、チオ
 ニルクロリド12ml及び5-アミノテトラゾール
 0.53gを用い、実施例37と同様に処理すること
 により、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-
 6-(メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボ
 キサミド1.5gが得られる。

M.P.250~251°C (分解) (エタノールで洗浄)

元素分析値 $C_{14}H_{11}O_2N_6Cl$

計算値 C, 50.84; H, 3.35; N, 25.41; Cl, 10.72

実験値 C, 50.74; H, 3.44; N, 25.69; Cl, 10.36

実施例 43

4-クロロ-6-(2-n-プロポキシフェニ
 ル)-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル
 2.9g、5%水酸化カリウム・メタノール溶液70
 ml、チオニルクロリド30ml及び5-アミノテトラ
 ザール1.13gを用い、実施例37と同様に処理す
 ることにより、N-(5-テトラゾリル)-4-ク
 ロロ-6-(2-n-プロポキシフェニル)-2-
 -ピリジンカルボキサミド1.55gが得られる。

M.P.195~205°C (分解) (エタノールより再結
 晶)

元素分析値 $C_{18}H_{15}O_2N_6Cl$

計算値 C, 53.56; H, 4.21; N, 23.43; Cl, 9.88

実験値 C, 53.67; H, 4.35; N, 23.07; Cl, 10.77

25 実施例 44

4-クロロ-6-(3, 4-ジメトキシフェニ
 ル)-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル2
 g、5%水酸化カリウム・メタノール溶液40ml、
 チオニルクロリド20ml及び5-アミノテトラゾー
 ル0.83gを用い、実施例37と同様に処理すること
 により、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-
 6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-ピ
 リジンカルボキサミド1.13gが得られる。

M.P.250~251°C (分解) (エタノールで洗浄)

元素分析値 $C_{18}H_{15}O_2N_6Cl \cdot 1/2H_2O$

計算値 C, 48.72; H, 3.82; N, 22.73; Cl, 9.59

実験値 C, 49.20; H, 3.72; N, 22.79; Cl, 10.25

実施例 45

4-クロロ-6-(4-ニトロフェニル)-2-
 -ピリジンカルボン酸メチルエステル1.97g、2
 %水酸化カリウム・メタノール溶液80ml、チオ
 ニルクロリド15ml及び5-アミノテトラゾール0.37
 gを用い、実施例37と同様に処理することによ
 り、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6

—(4-ニトロフェニル)—2-ピリジンカルボキサミド0.7gが得られる。

M.P.289~290°C (分解) (ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶)

元素分析値 $C_{13}H_{10}O_2N_7Cl$

計算値 C, 45.16; H, 2.33; N, 28.36; Cl, 10.26

実験値 C, 45.36; H, 2.40; N, 28.57; Cl, 10.19

実施例 46

4-クロロ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル0.6g、5%水酸化カリウム・メタノール混液10ml、チオニルクロリド10ml及び5-アミノテトラゾール0.13gを用い、実施例37と同様に処理することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド0.16gが得られる。

M.P.300°C以上 (エタノールで洗浄)

元素分析値 $C_{13}H_{10}O_2N_6Cl \cdot 1/2C_2H_5O$ H

計算値 C, 49.49; H, 3.56; N, 24.74

実験値 C, 49.95; H, 3.14; N, 24.17

実施例 47

4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸1.0gをオキシ塩化リン8mlに加え、14時間加熱還流する。反応後、減圧下にオキシ塩化リンを留去する。残査の4-クロロ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸クロリドをピリジン20mlとジメチルホルムアミド5mlの混液に溶かす。この溶液に5-アミノテトラゾール0.48gのピリジン5ml溶液を加え、50°Cで3時間かく拌する。反応液に水約300mlを加え、10%塩酸でリトマス酸性とし、析出する結晶をろ取する。この結晶を炭末処理後、エタノールで洗浄することにより、M.P.約260°C (分解) のN-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド915mgが得られる。収率69.8%

本品をジメチルホルムアミド・水混液より再結晶するとM.P.261~267°C (分解) を示す。

実施例 48

金属ナトリウム1.5g及びメタノール80mlより製したナトリウムメトキシド・メタノール溶液に4-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル3.5gを加え、17時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、濃縮液を10%塩酸30mlと氷の混合物中に注下し、

酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、乾燥後、酢酸エチルを留去して粗製の4-メトキシ-6-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボ

ン酸メチルエステル2.06gを得る。これに5%水酸化カリウム・メタノール溶液40mlを加え、70°Cで20分かく拌する。反応後、メタノールを留去する。残査を水に溶解し、10%塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を乾燥後、酢酸エチルを留去することにより、粗製の4-メトキシ-6-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボン酸を得る。これにチオニルクロリド20mlを加え、1時間加熱還流する。反応後、チオニルクロリドを留去して粗製の4-メトキシ-6-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボン酸クロリドを得る。これをベンゼン20mlとジメチルホルムアミド10mlの混液に溶解する。この溶液に5-アミノテトラゾール1g、トリエチルアミン6g及びジメチルホルムアミド12mlの溶液を滴下し、70~80°Cで4時間かく拌する。反応後、溶媒を留去し、残査に水を加え、10%塩酸でpH1~2とし、析出する結晶をろ取する。この結晶を水洗、乾燥後、ジメチルホルムアミド・エタノール混液より再結晶することにより、M.P.264~265°C (分解) のN-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-6-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド1.57gが得られる。収率36%

元素分析値 $C_{15}H_{14}O_3N_6$

計算値 C, 55.21; H, 4.23; N, 25.76

実験値 C, 55.08; H, 4.37; N, 25.92

実施例 49

N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド1g、酢酸ナトリウム1.0g、酢酸50ml、ジメチルホルムアミド40ml、水55ml、10%パラジウム炭素0.1gの混合物を常圧常圧で20時間水素ガスと共に振とうする。反応後、触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮する。残査に水を加え、析出する結晶をろ取し、水洗する。この結晶をジメチルホルムアミド・水混液より再結晶することにより、M.P.275~277°C (分解) のN-(5-テトラゾリル)-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド0.65gが得られる。収率74%

元素分析値 $C_{13}H_{10}O \cdot N_6 \cdot 1/2 H_2O$

計算値 C, 56.72; H, 4.03; N, 30.53

実験値 C, 57.31; H, 3.85; N, 30.23

実施例 50

N—(5-テトラゾリル)—4-クロロ—6-
フェニル—2-ビリジンカルボキサミド 6 g をエ
タノール 150 ml にけん濁させ、かく拌下に 1N-水
酸化ナトリウム水溶液 20 ml を加える。少量の不溶
物を炭末とともにろ別し、ろ液を減圧留去する。
残渣にイソプロパノール 30 ml を加えて加熱かく拌
したのち、結晶をろ取することにより、M.P. 203
~215°C (分解) の N—(5-テトラゾリル)—
4-クロロ—6-フェニル—2-ビリジンカルボ
キサミド・ナトリウム塩 6 g が得られる。

元素分析値 $C_{13}H_8O \cdot N_6Cl \cdot Na \cdot 1/2 H_2O$

計算値 C, 47.07; H, 2.73; N, 25.34; Cl, 10.69

実験値 C, 47.00; H, 2.99; N, 24.85; Cl, 10.04

実施例 51~97

実施例 50 と同様に処理して、下記化合物を得
る。

(51) N—(5-テトラゾリル)—4-ヒドロキ
シー—6-フェニル—2-ビリジンカルボキサミ
ド・ナトリウム塩
M.P. 300°C 以上

元素分析値 $C_{13}H_9O_2N_6Na \cdot H_2O$

計算値 C, 48.45; H, 3.44; N, 26.08

実験値 C, 48.57; H, 3.17; N, 26.46

(52) N—(5-テトラゾリル)—4-ヒドロキ
シー—6—(4-クロロフェニル)—2-ビリジ
ンカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P. 300°C 以上

(53) N—(5-テトラゾリル)—4-ヒドロキ
シー—6—(2-n-プロポキシフェニル)—2
-ビリジンカルボキサミド・ナトリウム塩

M.P. 278~280°C (分解)

(54) N—(5-テトラゾリル)—4-ヒドロキ
シー—6—(3, 4-ジメトキシフェニル)—2
-ビリジンカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P. 300°C 以上

(55) N—(5-テトラゾリル)—6-フェニル
—2-ビリジンカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P. 300°C 以上

元素分析値 $C_{13}H_9O \cdot N_6Na \cdot H_2O$

計算値 C, 51.47; H, 3.23; N, 28.12

実験値 C, 50.97; H, 3.62; N, 27.44

(56) N—(5-テトラゾリル)—6—(4-メ
チルフェニル)—2-ビリジンカルボキサミ
ド・ナトリウム塩

M.P. 300°C 以上

(57) N—(5-テトラゾリル)—6—(2-メ
トキシフェニル)—2-ビリジンカルボキサミ
ド・ナトリウム塩

M.P. 268~270°C (分解)

(58) N—(5-テトラゾリル)—6—(4-メ
トキシフェニル)—2-ビリジンカルボキサミ
ド・ナトリウム塩

M.P. 300°C 以上

(59) N—(5-テトラゾリル)—4-メトキシ
—6-フェニル—2-ビリジンカルボキサミ
ド・ナトリウム塩

M.P. 202~207°C (分解)

元素分析値 $C_{14}H_{11}O_2N_6Na \cdot 1/2 H_2O$

計算値 C, 51.37; H, 3.70; N, 25.68

20 実験値 C, 51.82; H, 3.93; N, 26.03

(60) N—(5-テトラゾリル)—4-メトキシ
—6—(2-クロロフェニル)—2-ビリジ
ンカルボキサミド・ナトリウム塩

M.P. 202~206°C (分解)

25 (61) N—(5-テトラゾリル)—4-メトキシ
—6—(3-クロロフェニル)—2-ビリジ
ンカルボキサミド・ナトリウム塩

M.P. 200~203°C (分解)

(62) N—(5-テトラゾリル)—4-メトキシ
—6—(4-クロロフェニル)—2-ビリジ
ンカルボキサミド・ナトリウム塩

M.P. 210~220°C (分解)

(63) N—(5-テトラゾリル)—4-メトキシ
—6—(4-メチルフェニル)—2-ビリジ
ンカルボキサミド・ナトリウム塩

35 M.P. 182~192°C (分解)

(64) N—(5-テトラゾリル)—4-メトキシ
—6—(2-メトキシフェニル)—2-ビリジ
ンカルボキサミド・ナトリウム塩

M.P. 170~180°C (分解)

(65) N—(5-テトラゾリル)—4-メトキシ
—6—(4-メトキシフェニル)—2-ビリジ
ンカルボキサミド・ナトリウム塩

M.P. 190~193°C (分解)

- (66) N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ
-6-(2-n-プロボキシフェニル)-2-
ビリジンカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.162~166°C (分解)
- (67) N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ 5
-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-
ビリジンカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.193~196°C (分解)
- (68) N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ
-6-(4-ニトロフェニル)-2-ビリジン 10
カルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.300°C以上
- (69) N-(5-テトラゾリル)-4-エトキシ
-6-フェニル-2-ビリジンカルボキサミ
ド・ナトリウム塩
M.P.207~210°C (分解)
- (70) N-(5-テトラゾリル)-4-エトキシ
-6-(4-メチルフェニル)-2-ビリジン
カルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.200~205°C (分解)
- (71) N-(5-テトラゾリル)-4-n-プロ
ボキシ-6-フェニル-2-ビリジンカルボキ
サミド・ナトリウム塩
M.P.200~208°C (分解)
- (72) N-(5-テトラゾリル)-4-ジメチル 25
アミノ-6-フェニル-2-ビリジンカルボキ
サミド・ナトリウム塩
M.P.213~223°C (分解)
- (73) N-(5-テトラゾリル)-4-ジェチル
アミノ-6-フェニル-2-ビリジンカルボキ 30
サミド・ナトリウム塩
M.P.200~210°C (分解)
- (74) N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ
-6-(4-エチルフェニル)-2-ビリジン
カルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.185~195°C (分解)
- (75) N-(5-テトラゾリル)-6-(4-エ
チルフェニル)-2-ビリジンカルボキサミ
ド・ナトリウム塩
M.P.300°C以上
- (76) N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-
6-(4-n-プロピルフェニル)-2-ビリ
ジンカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.約135°Cより徐々に黒化分解

- (77) N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ
-6-(4-n-プロピルフェニル)-2-ビ
リジンカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.255~258°C (分解)
- (78) N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-
6-(4-イソプロピルフェニル)-2-ビリ
ジンカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.約180°Cより変色分解
- (79) N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ
-6-(4-n-ブチルフェニル)-2-ビリ
ジンカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.166~170°C (分解)
- (80) N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-
6-(4-n-ブチルフェニル)-2-ビリジ
ンカルボキサミド・ナトリウム塩 15
M.P.約190~210°C (分解)
- (81) N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ
-6-(4-t-ブチルフェニル)-2-ビリ
ジンカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.300~302°C (分解)
- (82) N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-
6-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-ビリ
ジンカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.約160°Cより徐々に黒化分解
- (83) N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ
-6-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-ビ
リジンカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.250~253°C (分解)
- (84) N-(5-テトラゾリル)-6-(3, 4
-ジメチルフェニル)-2-ビリジンカルボキ
サミド・ナトリウム塩
M.P.300°C以上
- (85) N-(5-テトラゾリル)-6-(3,
4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ビリジ
ンカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.260~270°C (分解)
- (86) N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ
-6-(4-イソプロピルフェニル)-2-ビ
リジンカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.237~239°C (分解)
- (87) N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ
-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-
2-ビリジンカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.265~270°C (分解)

- (88) N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(4-エチルフェニル)-2-ピリジニカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.180~210°C (分解)
- (89) N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(4-クロロフェニル)-2-ピリジニカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.300°C以上
- (90) N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(2-メチルフェニル)-2-ピリジニカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.165~172°C (分解)
- (91) N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジニカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.約250°Cより黒化分解
- (92) N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(3-メトキシフェニル)-2-ピリジニカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.170~175°C (分解)
- (93) N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジニカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.285~287°C (分解)
- (94) N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(2-n-プロポキシフェニル)-2-ピリジニカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.195~210°C (分解)
- (95) N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-ピリジニカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.206~208°C (分解)
- (96) N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(4-ニトロフェニル)-2-ピリジニカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.220~240°C (分解)
- (97) N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-ピリジニカルボキサミド・ナトリウム塩
M.P.300°C以上

実験例 1

抗アレルギー作用をパッシブ・キュタニアス・アナフィラキシス (Passive cutaneous anaphylaxis: PCA) 反応により調べた。

(方法)

Sprague-Dawley系雄ラット (体重約200g, 1群3~4匹) の背部を除毛し、20倍に希釈した抗アスカリス・スウム (*Ascaris suum*) 抗血清 (注1) 0.05mlを皮内投与して感作した。約24時間後に、アスカリス・スウム抽出液 (注2) 0.5mg蛋白とエバンス・ブルー (Evans blue) 5mgとの混液1mlを尾静脈内に注射してチャレンジを行ない、30分後に皮膚に生じた青斑のサイズ (長径×短径) を測定した。

検体の投与は次の如くして行つた。即ち、検体をカルボキシメチルセルロース0.5%を含んだ生理食塩水に溶解もしくは浮遊させ、この検体含有液をアスカリス・スウム抽出液とエバンス・ブルーとの混液に加えて静脈内投与するか、或いは前記検体含有液をチャレンジ15分前に経口投与した。検体の抗アレルギー作用の強さは、検体無投与群の青斑のサイズを40%小さくするのに要する検体投与量 (ID₄₀) で表示した。

注1: 抗アスカリス・スウム抗血清

Sprague-Dawley系雄ラット (体重約200g) のそ脛部にアスカリス・スウム抽出液 (注2) 2mg蛋白/0.25mlを皮下投与して免疫した。アジュバントとして百日咳ワクチン (*Bordetella pertussis* 2×10¹⁰個/0.5ml) を腹腔内注射した (1次免疫)。1週間後に、更度アスカリス・スウム抽出液0.2mg蛋白/0.25mlをそ脛部皮下に投与した (2次免疫)。3週間後に採血し、その血清を凍結保存した。このようにして調製した抗血清は、熱感受性の点から考えてIgE抗体に富んだものであった。

注2: アスカリス・スウム抽出液 (抗原)

豚回虫アスカリス・スウム20gを生理食塩水135ml中でポリトロンを用いて破碎・ホモゲナイズし、遠心分離して得られる上清をborate (12.5mM) buffered saline (pH8.0) で透析し、得られる内液をアスカリス・スウム抽出液として用いた (凍結保存)。ロウリー (Lowry) 法で定量すると、5.7mg蛋白/mlであった。

40 (結果)

1 静脈内投与

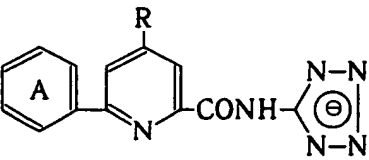
本発明化合物N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-フェニル-2-ピリジニカルボキサミド・ナトリウム塩及び既知化合物インター

(Intal) をそれぞれ静脈内投与して抗アレルギー活性を調べた。その結果、 ID_{50} 値は前者が $28.5 \mu g/kg$ 、後者が $1800 \mu g/kg$ であり、本発明化合物はインターールに比して60倍以上強い抗アレルギー活性を示した。

* 2 経口投与

下記第1表に示す本発明化合物を経口投与し、抗アレルギー活性を調べた。その結果は下記第1表に示す通りである。尚、インターールは $20 mg/kg$ の経口投与で無効であった。

第 1 表

			PCA抑制作用 (ID_{50} , mg/kg)
No.	環 A	R	
1	フェニル	H	6.0
2	4-メチルフェニル	H	0.4
3	4-メトキシフェニル	H	2.4
4	フェニル	Cl	1.0
5	4-クロロフェニル	Cl	3.0
6	4-メチルフェニル	Cl	0.4
7	3-メトキシフェニル	Cl	1.2
8	4-メトキシフェニル	Cl	1.5
9	3,4-ジメトキシフェニル	Cl	5.2
10	2-n-プロポキシフェニル	Cl	6.4
11	4-ニトロフェニル	Cl	5.4
12	3-ヒドロキシフェニル	Cl	6.0
13	フェニル	OCH_3	2.4
14	3-クロロフェニル	OCH_3	7.7
15	4-クロロフェニル	OCH_3	4.5
16	4-メチルフェニル	OCH_3	0.5
17	2-メトキシフェニル	OCH_3	1.5
18	4-メトキシフェニル	OCH_3	2.3
19	3,4-ジメトキシフェニル	OCH_3	2.3
20	フェニル	OC_2H_5	1.3
21	4-メチルフェニル	OC_2H_5	0.4
22	フェニル	$OC_3H_7(n)$	1.0

参考例 1

(化合物〔Ⅲ〕の合成)

- (1) 60%水素化ナトリウム22.8gの無水エーテル 40
710mlけん濁液にエタノール10mlを加える。これに、p-メチルベンザルアセトン91.09g、
しゅう酸ジエチルエステル83.2g及び無水エー
テル140mlの混液を15~22°Cでかく拌下に滴下

する。室温で40時間かく拌後、析出結晶をろ取
し、エーテルで洗浄する。次いでこれを10%硫
酸1ℓとクロロホルムとともにかく拌し、クロ
ロホルム層を分取し、更に水層をクロロホルム
で抽出する。クロロホルム層を合し、水洗、乾
燥後、クロロホルムを留去する。残査をエタノ
ールより再結晶することにより、M.P.114~

115°Cの6-(p-メチルフェニル)-2,4-ジオキソ-5-ヘキセン酸エチルエステル95.54gが得られる。収率64.5%

- (2) 6-(p-メチルフェニル)-2,4-ジオキソ-5-ヘキセン酸エチルエステル92.6gをメチレンクロリド410mlに溶解し、臭素57.3gのメチレンクロリド500ml溶液を0~5°Cで50分を要して滴下する。同温で30分かく拌したのち、減圧下に溶媒を留去する。残査の油状物〔6-(p-メチルフェニル)-5,6-ジブロモ-2,4-ジオキソ-5-ヘキサン酸エチルエステル〕に酢酸カリウム160g及びジメチルホルムアミド900mlを加え、70~75°Cで30分かく*

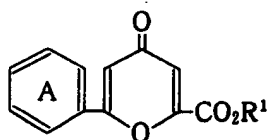
* 拌する。次いで反応混合物を減圧下に約半量にまで濃縮し、温時酢酸エチルエステル500ml及び水1ℓを加えて放置する。析出結晶をろ取し、酢酸エチルエステル、水で洗浄後、エタノールより再結晶することにより、M.P.143~145°Cの6-(p-メチルフェニル)-4H-ピラン-4-オン-2-カルボン酸エチルエステル35gが得られる。

元素分析値 $C_{15}H_{14}O_4$

計算値 C, 69.75; H, 5.46

実験値 C, 69.33; H, 5.72

上記と同様にして下記化合物を得る。



化合物No	環A	R ¹	M. p. (°C)	再結晶溶媒
1	2-クロロフェニル	CH ₃	115~116	メタノール
2	3-クロロフェニル	C ₂ H ₅	112~114	エタノール
3	4-クロロフェニル	C ₂ H ₅	135~137	エタノール
4	2-メチルフェニル	C ₂ H ₅	103~104	エタノール
5	3-メトキシフェニル	CH ₃	128~130	メタノール
6	2-n-プロポキシフェニル	C ₂ H ₅	106~107	イソプロパノール
7	3-ニトロフェニル	C ₂ H ₅	152~154	ジメチルケトン
8	4-ニトロフェニル	C ₂ H ₅	158~159	エタノール
9	4-エチルフェニル	C ₂ H ₅	71~74	イソプロピルエーテル
10	4-n-プロピルフェニル	C ₂ H ₅	101~103	エタノール
11	4-イソプロピルフェニル	C ₂ H ₅	94~97	エタノール
12	4-n-ブチルフェニル	C ₂ H ₅	67~69	イソプロピルエーテル
13	4-t-ブチルフェニル	C ₂ H ₅	103~105	イソプロピルエーテル
14	3,4-ジメチルフェニル	C ₂ H ₅	145~146	イソプロパノール
15	3,4,5-トリメトキシフェニル	C ₂ H ₅	192~193	テトラヒドロフラン

参考例 2

(化合物〔IV〕の合成)

6-フェニル-4H-ピラン-4-オン-2-カルボン酸エチルエステル2gと14%アンモニア・エタノール80mlの混合物を耐圧容器中120~150°Cに20時間加熱する。冷後、エタノールを減圧留去する。残査の結晶をエーテルで洗浄することにより、4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-

ピリジンカルボキサミド1.58gを得る。M.P.221~225°C 収率90%

本品をイソプロピルアルコールより再結晶するとM.P.225~226°Cを示す。

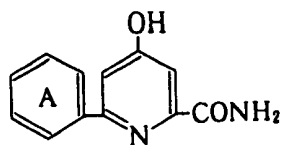
元素分析値 $C_{12}H_{10}O_2N_2$

計算値 C, 67.28; H, 4.71; N, 13.08

実験値 C, 67.13; H, 4.79; N, 13.07

上記と同様にして下記化合物を得る。

35



化合物No	環 A	M.p. (°C)
1	2-クロロフェニル	287~290
2	3-クロロフェニル	275~278(分解)
3	4-クロロフェニル	289~290
4	2-メチルフェニル	230~232(分解)
5	4-メチルフェニル	259~261(分解)
6	2-メトキシフェニル	270~271(分解)
7	3-メトキシフェニル	218~219
8	4-メトキシフェニル	239~241
9	2-n-プロポキシフェニル	268~270
10	3,4-ジメトキシフェニル	240~243(分解)
11	3-ニトロフェニル	303~305(分解)
12	4-ニトロフェニル	>300
13	4-エチルフェニル	244~245(分解)
14	4-n-プロピルフェニル	225.5~228
15	4-イソプロピルフェニル	233~235
16	4-n-ブチルフェニル	221~224
17	4-t-ブチルフェニル	223~225
18	3,4-ジメチルフェニル	282~284
19	3,4,5-トリメトキシフェニル	239~244(分解)

参考例 3

(化合物〔II-a〕の合成)

4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド2.6g、5N-水酸化ナトリウム水溶液60ml及びエタノール30mlの混合物を1時間加熱還流する。エタノールを減圧留去して約3分の1に濃縮し、水50mlを加え、濃塩酸を用いてリトマス酸性とし、析出する結晶をろ取する。この結晶をエタノールで洗浄後、乾燥することにより、4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸2.19gを得る。収率84%

本品をエタノール・ジメチルホルムアミド混液

36

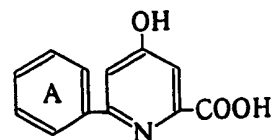
より再結晶するとM.P.241~242°C(分解)を示し、このものは1分子のジメチルホルムアミドを結晶溶媒としてもつ。

元素分析値 $C_{12}H_9O_3N \cdot C_3H_7O N$

5 計算値 C, 62.49; H, 5.59; N, 9.72

実験値 C, 62.55; H, 5.67; N, 9.76

上記と同様にして下記化合物を得る。



10

15

20

25

30

化合物No	環 A	M.p. (°C)
1	2-クロロフェニル	242~244(分解)
2	3-クロロフェニル	252~253(分解)
3	4-クロロフェニル	250~251(分解)
4	2-メチルフェニル	237(分解)
5	4-メチルフェニル	230~231(分解)
6	2-メトキシフェニル	245~246(分解)
7	3-メトキシフェニル	241~243(分解)
8	4-メトキシフェニル	235~237(分解)
9	2-n-プロポキシフェニル	230~231(分解)
10	3,4-ジメトキシフェニル	247~248(分解)
11	4-エチルフェニル	227~229(分解)
12	4-n-プロピルフェニル	208~209(分解)
13	4-イソプロピルフェニル	233~235(分解)
14	4-n-ブチルフェニル	178~181(分解)
15	4-t-ブチルフェニル	220~223(分解)
16	3,4-ジメチルフェニル	255~257(分解)
17	3,4,5-トリメトキシフェニル	249~258(分解)

参考例 4

(化合物〔V〕の合成)

4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド10gとエタノール250mlの混合物に塩化水素を導通しつつ4時間加熱還流する。更に混合物を16時間加熱還流する。エタノールを減圧留去し、残査を水約100mlに溶解する。この溶

37

液に炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性としクロロホルムで抽出する。抽出層を水洗し、乾燥後溶媒を減圧留去することにより、4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸エチルエステル9.6gを得る。M.P.115~117°C 収率 584.2%

本品の塩酸塩

M.P.162~163°C (エタノール・アセトン・エーテル混液から再結晶)

元素分析値 $C_{14}H_{13}O_3N \cdot HCl$

計算値 C, 60.11; H, 5.05; N, 5.01

実験値 C, 60.03; H, 5.12; N, 5.27

上記のエタノールの代りにメタノールを用い同様に下記化合物を得る。4-ヒドロキシ-6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル・塩酸塩：M.P.140~142°C (分解) 4-ヒドロキシ-6-(4-ニトロフェニル)-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル：M.P.231~232°C (分解)

参考例 5

(化合物〔VI〕の合成)

4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸2gとオキシ塩化リン15mlの混合物を19時間加熱還流する。オキシ塩化リンを減圧留去し、残渣に氷冷下メタノールを加える。メタノールを減圧留去し、残渣に少量のエタノールを加えて結晶をろ取することにより、4-クロロ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル2.18gを得る。M.P.83~85°C 収率95% 本品はn-ヘキサンから再結晶するとM.P.86~88°Cを示す。

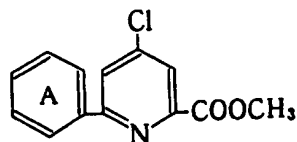
元素分析値 $C_{13}H_{10}O_2N Cl$

計算値 C, 63.04; H, 4.07; N, 5.66

実験値 C, 63.41; H, 4.31; N, 5.92

上記と同様にして下記化合物を得る。

38



化合物No.	環 A	M.P. (°C)
1	2-クロロフェニル	120~121
2	3-クロロフェニル	95~ 97
3	4-クロロフェニル	101~103
4	2-メチルフェニル	油状物
5	4-メチルフェニル	79~ 80
6	3-ヒドロキシフェニル	118~120
7	2-メトキシフェニル	83~ 86
8	3-メトキシフェニル	70~ 72
9	4-メトキシフェニル	78~ 80
10	2-n-プロポキシフェニル	89~ 90
11	3,4-ジメトキシフェニル	110~112
12	4-ニトロフェニル	167~168
13	4-エチルフェニル	87~ 90
14	4-n-プロピルフェニル	46~ 48
15	3,4-ジメチルフェニル	87~ 88
16	3,4,5-トリメトキシフェニル	125~127

参考例 6

(化合物〔VI〕の合成)

4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸エチルエステル5.2gと塩化チオニル100mlの混合物を1.5時間加熱還流する。塩化チオニルを減圧留去し、残渣にエタノール10mlを加え、更に水100mlで希釈する。混液から析出した結晶をろ取する。結晶を水洗乾燥することにより、M.P.115.5~117.5°Cを示す4-クロロ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸エチルエステル4.91gを得る。収率88%

上記と同様にして下記化合物を得る。

4-クロロ-6-(4-ニトロフェニル)-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル：M.P.167~168°C

参考例 7

(化合物〔II-b〕の合成)

4-クロロ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル1.5gと5%水酸化カリウ

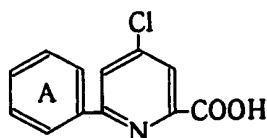
ム・メタノールを減圧留去し、残査に水を加え、更に10%塩酸を加えて液性を酸性とする。酢酸エチルを加えて抽出する。抽出量を水洗し、乾燥後溶媒を減圧留去する。残査を石油エーテルから再結晶することにより、4-クロロ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸1.3gを得る。M.P.82~84°C 収率92%

元素分析値 $C_{12}H_9O_2N$ Cl

計算値 C, 61.68; H, 3.45; N, 6.00; Cl, 15.18

実験値 C, 61.81; H, 3.63; N, 6.01; Cl, 15.04

上記と同様にして下記化合物を得る。



化合物No	環 A	M.p. (°C)
1	2-メチルフエニル	100~102
2	3-ヒドロキシフェニル	>300
3	2-n-プロポキシフェニル	180~190(分解)
4	4-ニトロフェニル	>300
5	4-エチルフエニル	159~162
6	4-n-プロピルフエニル	96~ 71
7	4-イソプロピルフエニル	88~ 91
8	3,4-ジメチルフエニル	150~151

参考例 8

(化合物〔II-d〕の合成)

4-クロロ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸2.5gと40%ジメチルアミン水溶液50mlの混合物を耐圧容器中150°Cに12時間加熱する。冷後、内容物にエタノールを加えて減圧留去する。残査を塩酸塩とし、エタノール・エーテル混液から再結晶することにより、4-ジメチルアミノ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸・塩酸塩2.39gを得る。M.P.244~245°C (分解) 収率86%

元素分析値 $C_{14}H_{14}O_2N_2 \cdot HCl$

計算値 C, 60.32; H, 5.42; N, 10.05; Cl, 12.72

実験値 C, 60.58; H, 5.50; N, 10.12; Cl, 12.60

上記のジメチルアミンの代りにジエチルアミンを用い同様にして下記化合物を得る。

4-ジエチルアミノ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸・塩酸塩: M.P.175~179°C (分解)

参考例 9

(化合物〔VII〕及び〔II-c〕の合成)

(1) 金属ナトリウム1.85gとメタノール100mlより製したナトリウムメトキシド・メタノール溶液に、4-クロロ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル4gを加えて20時間加熱還流する。メタノールを減圧留去して約3分の1に濃縮し、この溶液を氷と10%塩酸25ml中に注下する。クロロホルムを加えて抽出する。抽出層を飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、不溶物をろ別する。ろ液を水洗し、乾燥後溶媒を減圧留去する。残査をn-ヘキサンから再結晶することにより、4-メトキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル3.43gを得る。M.P.57~59°C 収率87%

元素分析値 $C_{14}H_{13}O_3N$

計算値 C, 69.12; H, 5.39; N, 5.76

実験値 C, 69.05; H, 5.47; N, 5.78

(2) 4-メトキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル3.43gと5%水酸化カリウム・メタノール50mlの混合物を室温で2時間かく拌する。メタノールを減圧留去し、残査に水を加えてクロロホルムで抽出する。抽出層を乾燥後溶媒を減圧留去することにより、4-メトキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸3.14gを得る。収率97% 本品はn-ヘキサンから再結晶するとM.P.87~89°Cを示す。

元素分析値 $C_{13}H_{11}O_3N$

計算値 C, 68.11; H, 4.84; N, 6.11

実験値 C, 68.07; H, 4.92; N, 6.13

上記と同様にして下記化合物を得る。

4-メトキシ-6-(2-クロロフェニル)-2-ピリジンカルボン酸: M.P.142~147°C

4-メトキシ-6-(4-ニトロフェニル)-2-ピリジンカルボン酸: M.P.208~211°C

参考例 10

(化合物〔II-c〕の合成)

金属ナトリウム1.1gとエタノール100mlよりナトリウムエトキシドを製し、エタノールを減圧留

去する。残渣にジメチルホルムアミド35ml及び4-クロロ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸エチルエステル2.54gを加えて80℃に3時間加熱かく拌する。ジメチルホルムアミドを減圧留去し、残渣に水20mlを加えて70℃に10分間加熱する。冷後、10%塩酸にて液性をpH=2とする。析出油状物を酢酸エチルで抽出する。抽出層を乾燥後溶媒を減圧留去することにより、4-エトキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸2.54gを得る。M.P.89~92℃ 収率92.8%

上記と同様にして下記化合物を得る。

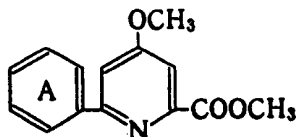
4-n-プロポキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸：油状物

参考例 11

(化合物〔Ⅱ-c〕の合成)

(1) 4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル・塩酸塩1g、炭酸カリウム2g、ジメチルホルムアミド6ml、水3ml及びヨウ化エチル1.5mlの混合物を70~80℃に1時間加熱還流する。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出する。抽出層を水洗し、乾燥後溶媒を減圧留去することにより、4-エトキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル0.8gを油状物として得る。

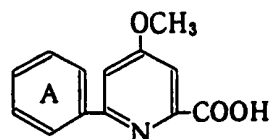
上記と同様にしてヨウ化メチルを用いて下記化合物を得る。



化合物No.	環 A	M.p. (°C)
1	4-エチルフエニル	79~83
2	4-n-プロピルフエニル	70~72
3	4-イソプロピルフエニル	92~95
4	4-n-ブチルフエニル	70~73
5	4-t-ブチルフエニル	92~93
6	3,4-ジメチルフエニル	82~84

(2) 4-エトキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル0.8gに5%水酸化

カリウム・メタノール溶液8mlを加え、室温で2時間かく拌する。メタノールを減圧留去し、残渣に水を加え、更に10%塩酸を加えて液性を酸性とし、クロロホルムで抽出する。抽出層を乾燥後、クロロホルムを減圧留去することにより、4-エトキシ-6-フェニル-2-ピリジンカルボン酸0.57gを得る。M.P.89~92℃
上記と同様にして下記化合物を得る。



化合物No.	環 A	M.p. (°C)
1	4-メチルフエニル	130~133(分解)
2	3,4-ジメチルフエニル	130~135(分解)
3	3,4,5-トリメチルフエニル	107~112

参考例 12

(化合物〔Ⅱ-e〕の合成)

4-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル1.1g、10%パラジウム・炭素0.15g、10%塩酸2ml及びエタノール40mlの混合物を常温・常圧下水素を通過して48時間接触還元する。触媒をろ別し、ろ液を減圧留去することにより、粗製の6-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボン酸メチルエステルを得る。これに5%水酸化カリウム・メタノール溶液20mlを加えて70℃に20分間加熱する。メタノールを減圧留去する。残渣を水に溶解し、10%塩酸で液性を酸性とし析出する結晶をろ取する。結晶を水洗し乾燥することにより、6-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボン酸0.77gを得る。M.P.146~148℃本品は酢酸エチル・n-ヘキサンから再結晶するとM.P.148~150℃を示す。

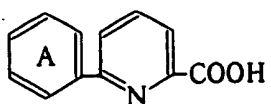
元素分析値 C₁₃H₁₁O₃N

計算値 C, 68.11; H, 4.84; N, 6.11

実験値 C, 68.18; H, 4.79; N, 6.15

上記と同様にして下記化合物を得る。

43



化合物No.	環 A	M. p. (°C)	5
1	4-メチルフエニル	136~139	
2	2-メトキシフェニル	186~187	
3	4-エチルフエニル	125~128	
4	3,4-ジメチルフエニル	122~124	10
5	3,4,5-トリメトキシフェニル	135~144	